

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce *"Překrývání neurodegenerativních chorob: Neuropatologické, molekulárně-genetické a klinické korelace"*

Autor: MUDr. Nikol Jankovská

Předložená disertační práce je sepsána ve formě komentovaného souboru prací vesměs publikovaných v mezinárodních recenzovaných vědeckých časopisech s IF. Ve čtyřech případech se jedná o původní vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF mezi 3,498 až 6,208. Další tři publikace představují souborné články v časopisech s IF mezi 3,992 až 5,924. Na všech publikacích je Dr. Jankovská uvedena jako první autor.

Úvodní část disertační práce je zaměřena na podrobný přehled neurodegenerativních onemocnění se základními charakteristikami, neuropatologickými nálezy s detailním popisem specifických patologicky konformovaných proteinových agregátů ukládaných v CNS. Dále je uveden genetický podklad jednotlivých nosologických jednotek a jejich a klinický obraz. V následujícím seznamu použité literatury je uvedeno 171 odkazů na převážně recentní odborné články.

V dalším oddílu práce jsou rozepsány cíle jednotlivých studií s pracovními hypotézami. Jedná se především o mikromorfologickou charakterizaci různých typů proteinových depozit u Alzheimerovy nemoci (AN), Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby (CJN), Gerstmannova-Sträuslerova-Schinkerova (GSS) syndromu a analýzu biomarkerů a klinické manifestace u komorbidních případů CJ nemoci. Pro řešení jednotlivých studií bylo použito širší spektrum metod, podrobně popsanych v jednotlivých publikacích. Jednalo se především o speciální histomorfologické metody (imunofluorescence, imunohistochemie, konfokální mikroskopie) a vybrané metody molekulární genetiky.

Získané výsledky přispívají k upřesnění současného konceptu častých komorbidních případů neurodegenerativních onemocnění. Korelace mikromorfologických studií s genetickým, imunologickým a klinickým nálezem prokázala odlišnost archikortikálních a neokortikálních neuritických plak u nemocných s AN v porovnání s pacienty s AN v komorbiditě se synukleinopatiemi. U nemocných s komorbidní CJN/AN byla pozorována jednoznačná tendence PrP^{Sc} kolokalizovat s fibrilárními strukturami A β , bez tendence ke kolokalizaci v denzních partiích A β plak. Pozoruhodný je převažující nález drobných sférických PrP^{Sc} plak

s minimální odpovědí v okolí v mozkové tkáni nemocných s GSS. V neposlední řadě je z klinického hlediska významný průkaz vlivu komorbidit CJN na hladiny biomarkerů v mozkomíšním moku a na obraz CNS v MRI zobrazení.

K předložené práci nemám žádné výhrady. Téma je nesporně aktuální, vzhledem ke stárnutí populace je nutné počítat s nárůstem pacientů s neurodegenerativními nemocemi. Rozsah práce, spektrum použitých metod i kvalita získaných výsledků publikovaných v renomovaných odborných časopisech zcela odpovídají přijatým požadavkům. Ojedinelé tiskové chyby je možné zmínit spíše z pohledu pozorného čtenáře.

Otázky:

1. Ubikvitin je polypeptid hrající mimo jiné významnou roli v procesu proteolýzy. V práci popisující morfologii neuritických plak u AN a s AN v komorbiditě se synukleinopatiemi jsou popsány neurity s imunohistologickou pozitivitou ubikvitinu. Je něco známo o přesné roli ubikvitinu v těchto případech?
2. V závěrech studie zaměřené na mikromorfologickou charakterizaci extracelulárních proteinových depozit u komorbidních případů CJN/AN je uvedeno, že role PrP^{Sc} ve vývoji neuritických plak (s i bez A β komponenty) vyžaduje další výzkum. Má autorka konkrétní představu, jakým směrem by se měl tento výzkum ubírat?

Závěr:

Předložená práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria, přináší upřesnění poznatků o mikromorfologii mozkové tkáně u vybraných neurodegenerativních onemocnění a jejich komorbidních případů.

Autorka prokázala, že je schopna vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k další samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorce předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

Praha, 22. 8. 2022

Prof. MUDr. Václav Mandýs, CSc.

Ústav patologie UK-3 LR a FNKV